

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
27. September 2001 (27.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 01/70204 A2

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: A61K 31/00

10, 82110 Germering (DE). JACOB, Uwe [DE/DE];  
Guldeinstrasse 42, 80339 München (DE). BODE, Wol-  
fram [DE/DE]; Tulpenstrasse 5, 82131 Gauting (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/02989

(22) Internationales Anmeldedatum:  
15. März 2001 (15.03.2001)

(74) Anwälte: WEICKMANN, Heinrich usw.; Weickmann &  
Weickmann, Postfach 860 820, 81635 München (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 13 715.6 20. März 2000 (20.03.2000) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK,  
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.

(71) Anmelder (*für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme  
von US*): WILEX BIOTECHNOLOGY GMBH  
[DE/DE]; Grillparzerstrasse 10B, 81675 München  
(DE). MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR  
FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.  
[DE/DE]; Hofgartenstrasse 8, 80539 München (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (*nur für US*): MAGDOLEN, Viktor  
[US/DE]; Münchnerstrasse 33, 85551 Kirchheim (DE).  
SPERL, Stefan [DE/DE]; Anton-Koeck-Strasse 5a,  
82049 Pullach (DE). STÜRZEBECKER, Jörg [DE/DE];  
Hubertusstrasse 38, 99094 Erfurt (DE). WILHELM,  
Olaf [DE/DE]; Säbenerstrasse 188, 81545 München (DE).  
ARROYO-DEPRADA, Nuria [ES/ES]; Calle Valencia,  
400 6<sup>o</sup>1<sup>a</sup>, E-08013 Barcelona (ES). MORODER, Luis  
[DE/DE]; Alexander Flemingstrasse 10D, 82152 Martin-  
sried (DE). HUBER, Robert [DE/DE]; Schlesierstrasse

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu  
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: HIGHLY SELECTIVE INHIBITORS OF THE UROKINASE PLASMINOGEN ACTIVATOR

(54) Bezeichnung: HOCHSELEKTIVE INHIBITOREN DES UROKINASE-PLASMINOGENAKTIVATORS

(57) Abstract: The invention relates to novel selective inhibitors of the urokinase plasminogen activator (uPA, EC 3.4.21.31), of the  
arylguanidine type.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue selektive Inhibitoren des Urokinase-Plasminogenaktivators (uPA,  
EC 3.4.21.31) vom Arylguanidintyp.

WO 01/70204 A2

## Hochselektive Inhibitoren des Urokinase-Plasminogenaktivators

### Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft neue hochselektive Inhibitoren des Urokinase-Plasminogenaktivators (uPA, EC 3.4.21.31) vom Arylguanidintyp.

10 Der Plasminogenaktivator von Urokinase-Typ (uPA) spielt eine Schlüsselrolle bei der Tumordinvasion und Metastasenbildung (Schmitt et al., J. Obst. Gyn. 21 (1995), 151-165). uPA wird in verschiedenen Arten von Tumorzellen überexprimiert (Kwaan, Cancer Metastasis Rev. 11 (1992), 291-311) und bindet an den Tumor-assoziierten uPA-Rezeptor  
15 (uPA-R), wo die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin stattfindet. Plasmin ist in der Lage, verschiedene Komponenten der extrazellulären Matrix (ECM) wie Fibronectin, Laminin und Kollagen Typ IV abzubauen. Es aktiviert auch einige andere ECM-abbauende Enzyme, insbesondere Matrix-Metalloproteinasen. Hohe Mengen an Tumor-assoziiertem uPA  
20 korrelieren mit einem höheren Metastasierungsrisiko für Krebspatienten (Stephens et al., Breast Cancer Res. & Treat. 52 (1998), 99-111). Eine Hemmung der proteolytischen Aktivität von uPA ist daher ein guter Ansatzpunkt für eine anti-metastatische Therapie.

25 Ein gemeinsames Merkmal vieler bekannter synthetischer uPA-Inhibitoren ist ein basischer Rest, der Amidino- oder Guanidino-Gruppen enthält, und an Asp<sup>189</sup> in der S1-Spezifitätstasche von uPA binden kann und dort als Arginin-Mimetikum wirkt (Spraggon et al., Structure 3 (1995), 681-691). Die meisten der bekannten Inhibitoren sind jedoch nicht selektiv für uPA,  
30 sondern hemmen auch andere Serinproteasen wie Trypsin, Thrombin, Plasmin oder Gewebs-Plasminogenaktivator (tPA).

- 2 -

p-Aminobenzamidin ist ein moderat selektiver uPA-Inhibitor mit einer Hemmkonstante von 82  $\mu$ M. Billstroem et al. (Int. J. Cancer 61 (1995), 542-547) konnten eine deutliche Abnahme der Wachstumsrate von DU145 Tumoren (eine Prostata-Adenokarzinom-Zelllinie) in SCID Mäusen bei oraler  
5 Verabreichung in einer Tagesdosis von 125 bis 250 mg p-Aminobenzamidin/kg/Tag zeigen. Die Nebenwirkungen waren vernachlässigbar gering.

Einige monosubstituierte Phenylguanidine haben sich als wirksame und selektive uPA Inhibitoren in vitro erwiesen. Diese kleinen Moleküle zeigen  
10 Inhibierungskonstanten im Mikromolarbereich, sie binden jedoch nur in der S1 Tasche von uPA (Yang et al., J. Med. Chem. 33 (1990), 2956-2961). Biologische Untersuchungen mit diesen Verbindungen wurden nicht durchgeführt.

15 Das Diuretikum Amilorid ist ein selektiver uPA-Inhibitor ( $K_i$ , uPA = 7  $\mu$ M), der die Bildung von Lungenmetastasen nach i.v. Inokulation von Ratten-Brustadenokarzinomzellen verhindert (Kellen et al., Anticancer Res. 8 (1988), 1373-1376). Einige Derivate von 3-Amidino-phenylalanin haben sich ebenfalls als wirksame Inhibitoren von Serinproteasen erwiesen, diese  
20 Verbindungen weisen jedoch im allgemeinen nur eine geringe Selektivität für uPA auf (Stürzebecher et al., J. Med. Chem. 40 (1997), 3091-3099; Stürzebecher et al., J. Enzyme Inhib. 9 (1995), 87-99).

Die derzeit wirksamsten und selektivsten uPA-Inhibitoren sind Derivate von  
25 Benzo[b]thiophen-2-carboxamidin (B428 und B623:  $K_i$ , uPA = 0,32 bzw. 0,07  $\mu$ M; US-Patent 5,340,833). Rabbani et al. (Int. J. Cancer 63 (1995), 840-845) sowie Xing et al. (Cancer Res. 57 (1997), 3585-3593) konnten nach Verabreichung von 4-Iod-benzo[b]-thiophen-2-carboxamidin (B428) eine Abnahme des Tumorwachstums und der Metastasenbildung in einem  
30 syngenem Modell für Ratten-Prostatakarzinom bzw. Maus-Mammakarzinom zeigen. Letztere Untersuchungen zeigten eine weitere Abnahme des

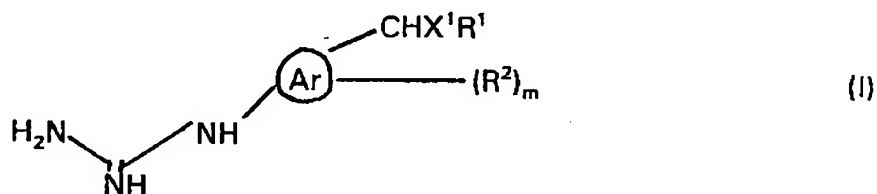
- 3 -

Primärtumorwachstums bei gemeinsamer Verabreichung von B428 mit dem Antiöstrogen Tamoxifen.

Die deutsche Patentanmeldung 199 40 389.9 schlägt die Verwendung von Arylguanidin- und insbesondere Phenylguanidin-Derivaten als selektive uPA-Inhibitoren vor. Diese Verbindungen enthalten einen weiteren Substituenten am aromatischen Ringsystem, vorzugsweise in Para-Position zur Guanidingruppe, der eine gegebenenfalls substituierte Methylengruppe gefolgt von Wasserstoffdonor/Akzeptorfunktionalitäten enthält. Aufgrund dieses Substitutionsmusters weisen die Verbindungen eine besonders hohe Wirksamkeit und Selektivität für uPA auf. Von diesen Verbindungen wird angenommen, dass sie als Arginin-Mimetikum mit dem Aminosäurerest Asp<sup>189</sup> in der S1-Tasche von uPA wechselwirken und eine Wechselwirkung mit der S2- und/oder S3-Tasche von uPA eingehen können.

Überraschenderweise wurden nun weitere Aryl-Guanidin-Derivate identifiziert, die eine noch spezifischere Wechselwirkung mit uPA, insbesondere mit den Aminosäureresten Gln<sup>192</sup> und/oder Ser<sup>214</sup> eingehen können. Diese Verbindungen enthalten neben der Guanidin-Gruppe einen weiteren Substituenten am aromatischen Ringsystem, der eine gegebenenfalls substituierte Methylengruppe gefolgt von einer Wasserstoffdonor-, einer Wasserstoffakzeptor- und wiederum einer Wasserstoffdonorfunktionalität enthält.

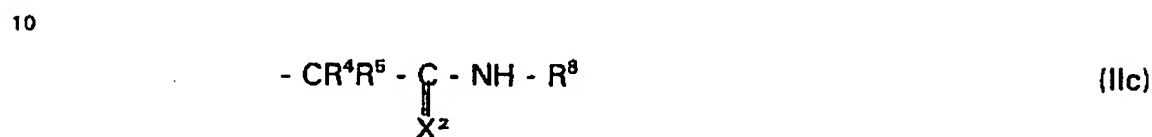
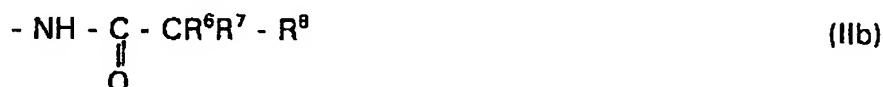
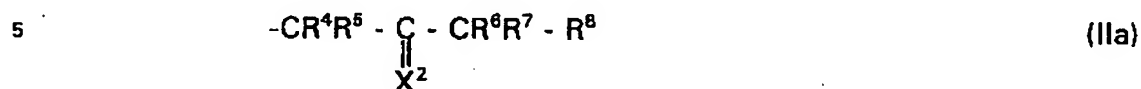
Ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



- 4 -

worin

Ar ein aromatisches oder heteroaromatisches Ringsystem bedeutet,

X<sup>1</sup> einen Rest der Formel (IIa), (IIb) oder (IIc) bedeutet:

15  $\text{R}^1$  H, einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- oder/und Heteroarylrest bedeutet,

$\text{R}^2$  Halogen,  $\text{C}(\text{R}^3)_3$ ,  $\text{C}_2(\text{R}^3)_5$ ,  $\text{OC}(\text{R}^3)_3$  oder  $\text{OC}_2(\text{R}^3)_5$  bedeutet,

$\text{R}^3$  jeweils unabhängig H oder Halogen, insbesondere F, ist

20  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  H oder einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest bedeuten, wobei zumindest einer der Reste  $\text{R}^4$  und  $\text{R}^5$  eine Wasserstoffbrücken-Donorgruppe, z.B. OH,  $\text{NH}_2$ , SH,  $\text{OR}^1$ ,  $\text{NHR}^1$ ,  $\text{N}(\text{R}^1)_2$ ,  $\text{SR}^1$ , CO, CS, enthält,

$\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  H oder einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest bedeuten, wobei zumindest einer der Reste  $\text{R}^6$  und  $\text{R}^7$  eine Wasserstoffbrücken-Donorgruppe, z.B. OH,  $\text{NH}_2$ , SH,  $\text{OR}^1$ ,  $\text{NHR}^1$ ,  $\text{N}(\text{R}^1)_2$ ,  $\text{SR}^1$ , CO, CS, enthält, und wobei  $\text{R}^4$  oder  $\text{R}^5$  mit  $\text{R}^6$  oder  $\text{R}^7$  verbrückt sein kann,

25  $\text{R}^8$  H oder einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- oder/und Heteroarylrest oder  $-\text{SO}_2-\text{R}^9$  bedeutet, wobei  $\text{R}^8$  gegebenenfalls mit  $\text{R}^6$  oder  $\text{R}^7$  verbrückt sein kann,

30  $\text{R}^9$  H oder einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- oder/und Heteroarylrest bedeutet,

- 5 -

$X^2$  eine Wasserstoffbrücken-Akzeptorgruppe, insbesondere NH,  $NR^{10}$ , O oder S bedeutet,

$R^{10}$  einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest bedeutet, und

5 m eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist,  
oder Salzen dieser Verbindungen zur Herstellung eines Mittels zur Hemmung des Urokinase-Plasminogenaktivators.

Die Verbindungen können als Salze, vorzugsweise als physiologisch  
10 verträgliche Säuresalze, z.B. als Salze von Mineralsäuren, besonders bevorzugt als Hydrochloride oder als Salze von geeigneten organischen Säuren vorliegen. Die Guanidiniumgruppe kann gegebenenfalls Schutzfunktionen tragen, die vorzugsweise unter physiologischen Bedingungen abspaltbar sind. Die Verbindungen können als optisch reine  
15 Verbindungen oder als Gemische von Enantiomeren oder/und Diastereoisomeren vorliegen.

In den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ist Ar vorzugsweise ein aromatisches oder heteroaromatisches Ringsystem mit einem einzigen Ring,  
20 insbesondere ein Benzolring. In diesem Ringsystem sind die Substituenten  $CHX^1R^1$  und  $NHC(NH)NH_2$  vorzugsweise in Meta- oder Para-Position und besonders bevorzugt in Para-Position zueinander angeordnet. Darüber hinaus kann Ar noch weitere von Wasserstoff verschiedene Substituenten  $R^2$  enthalten. Vorzugsweise ist die Anzahl der Substituenten  $R^2$  0, 1, 2 oder  
25 3, besonders bevorzugt 0 oder 1 und am meisten bevorzugt 0. Bevorzugte Beispiele für  $R^2$  sind Halogenatome (F, Cl, Br oder I),  $CH_3$ ,  $CF_3$ , OH,  $OCH_3$  oder  $OCF_3$ .

Für die Inhibitoraktivität kritisch ist der Substituent  $-CHX^1R^1$ .  $R^1$  kann H  
30 oder ein gegebenenfalls substituierter Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- oder/und Heteroarylrest sein. Der Alkylrest kann eine geradkettige oder verzweigte  $C_1$ - $C_{10}$ -Alkylgruppe, insbesondere eine  $C_1$ - $C_4$ -Alkylgruppe, oder

- eine C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkylgruppe sein, die beispielsweise mit C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy, Hydroxyl, Carboxyl, Amino, Sulfonyl, Nitro, Cyano, Oxo oder/und Halogen, aber auch mit Aryl- oder Heteroarylresten substituiert sein kann. Alkenyl- und Alkynylreste sind vorzugsweise C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>-Gruppen, insbesondere C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Gruppen, die gegebenenfalls wie zuvor angegeben substituiert sein können. Aryl- und Heteroarylreste können beispielsweise mit C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-Alkoxy-Hydroxyl, Carboxyl, Sulfonyl, Nitro, Cyano oder/und Oxo substituiert sein.
- 10 Die Gruppe X<sup>1</sup> enthält vorzugsweise zumindest einen oder zwei Substituenten (R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> oder/und R<sup>6</sup> oder R<sup>7</sup>), die eine Wasserstoffbrücken-Donorgruppe enthalten, sowie einen Substituenten X<sup>2</sup>, der eine Wasserstoffbrücken-Akzeptorgruppe enthält. Die Wasserstoffbrücken-Donorsubstituenten enthalten ein Wasserstoffatom oder/und
- 15 ein Elektronenpaar für eine Wasserstoffbrücke liefernde Gruppe. Der Abstand der Wasserstoffbrücken-Donorgruppe vom C-Atom, an das die Substituenten R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> bzw. R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> gebunden sind, beträgt vorzugsweise 1 bis 3 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 2 Kohlenstoffatome und am meisten bevorzugt 1 Kohlenstoffatom. Beispiele
- 20 für Wasserstoffbrücken-Donorgruppen sind OH, NH<sub>2</sub>, SH, OR<sup>1</sup>, NHR<sup>1</sup>, N(R<sup>1</sup>)<sub>2</sub>, SR<sup>1</sup>. Bevorzugte Beispiele für Wasserstoffbrücken-Donorgruppen enthaltende Substituenten sind Hydroxymethyl, 2-Hydroxyethyl, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>R<sup>1</sup>, wobei R<sup>1</sup> wie zuvor definiert ist und vorzugsweise eine Alkyl- oder eine Arylgruppe wie etwa die Benzylgruppe bedeutet, z.B. -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ph,
- 25 CONH<sub>2</sub>, -CONHR<sup>1</sup>, -CONR<sup>1</sup>, wobei R<sup>1</sup> wie zuvor definiert ist, z.B. CONHCH<sub>3</sub>, -CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CSOH, CSOR<sup>1</sup>, -COSH, COSR<sup>1</sup>, COR<sup>1</sup> und CSR<sup>1</sup>, wobei R<sup>1</sup> wie zuvor definiert ist. Zwei Wasserstoffbrücken-Donorgruppen enthaltende Substituenten können auch verbrückt sein, z.B. über eine C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-Brücke. Beispiele für solche verbrückten Substituenten sind 1,2-
- 30 Dihydroxy-ethylen oder 1,3-Dihydroxypropylen.

- 7 -

Ein Substituent  $R^4/R^5$  bzw.  $R^6/R^7$ , der keine Wasserstoffbrücken-Donorgruppe trägt, ist vorzugsweise Wasserstoff oder eine gegebenenfalls Halogensubstituierte Methyl- oder Ethylgruppe. Besonders bevorzugt ist ein solcher Substituent Wasserstoff.

5

Der Wasserstoffbrücken-Akzeptorsubstituent  $X^2$  ist vorzugsweise NH oder O, besonders bevorzugt O.

10

Weiterhin enthält die Gruppe  $X^1$  einen Substituenten  $R^8$ , der vorzugsweise eine sterische Funktion erfüllt.  $R^8$  kann Wasserstoff, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Carboxy-alkyl-, Carboxy-alkenyl-, Carboxy-alkinyl-, Carboxy-aryl- oder Carboxy-heteroaryl-Rest oder  $-SO_2-R^9$  sein, wobei  $R^9$  die gleiche Bedeutung wie für  $R^8$  angegeben besitzen kann. Günstigerweise sind  $R^8$  bzw.  $R^9$  von Wasserstoff verschieden und enthalten mindestens 4, z.B. 6 bis 20 Kohlenstoffatome.  $R^8$  kann gegebenenfalls mit  $R^6$  oder  $R^7$  verbrückt sein.

15

Die Substituenten  $R^8$  und  $R^9$  enthalten vorzugsweise raumfüllende Gruppen, die ausgewählt sein können aus gegebenenfalls substituierten Arylresten, insbesondere Phenyl- und substituierten Phenylresten und gegebenenfalls substituierten verzweigte Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylresten, insbesondere mit tertiären C-Atomen wie tert.-Butyl oder Neopentyl oder gegebenenfalls substituierten Cycloalkylresten, insbesondere Bi- oder Tricycloalkylresten wie Adamantyl.

20

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können beispielsweise ausgehend von p-Amino-benzylamin gemäß den in der deutschen Patentanmeldung 199 40 389.9 gezeigten Reaktionsschemata hergestellt werden. 4-Amino-benzylamin kann beispielsweise mit einem Schutzreagenz für Aminogruppen, z.B. Di-tert-butyl-pyrocbonat zu einem geschützten Zwischenprodukt 4-(N-Boc-Aminomethyl)-anilin umgesetzt werden, wobei Boc tert-Butyloxycarbonyl bedeutet. Die aromatische Aminofunktion dieser

30



- 8 -

Verbindung kann mit einem Guanidinylierungsreagenz, z.B. N,N'-Di-Z-N"-triflylguanidin umgesetzt werden, wobei 1-[4-(N-Boc-aminomethyl)-phenyl]-2,3-di-Z-guanidin entsteht, wobei Z Benzyloxycarbonyl bedeutet. Diese Verbindung kann durch Abspaltung der Boc-Schutzgruppe zu 1-[4-(Amino-  
5 methyl)-phenyl]-2,3-di-Z-guanidinium-hydrochlorid umgesetzt werden. Diese Verbindung kann wiederum mit reaktiven Verbindungen wie etwa Chlorameisensäureestern, Isocyanaten oder N-Hydroxysuccinimidestern zu den gewünschten Endprodukten umgesetzt werden.

10 Zur Darstellung hydrierungslabiler Verbindungen kann 4-Amino-benzylamin mit einem Schutzreagenz für Aminogruppen, z.B. Benzyloxycarbonyloxysuccinimid zu einem geschützten Zwischenprodukt und dann mit einem weiteren Guanidinylierungsreagenz, z.B. N,N'-Di-Boc-1-guanylpirazol  
15 umgesetzt werden. Diese Verbindung kann hydriert und anschließend mit reaktiven Verbindungen zu den gewünschten Endprodukten umgesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Urokinaseinhibitoren können gegebenenfalls zusammen mit geeigneten pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoffen zur  
20 Herstellung von Arzneimitteln oder in der Diagnostik verwendet werden. Dabei ist eine Verabreichung in Kombination mit anderen Wirkstoffen, z.B. anderen Urokinaseinhibitoren wie etwa Antikörpern oder/und Peptiden möglich.

25 Die Arzneimittel können bei Menschen und Tieren topisch, oral, rektal oder parenteral, z.B. subkutan oder intravenös, z.B. in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Pellets, Suppositorien, Lösungen oder transdermalen Systemen, wie Pflastern, verabreicht werden.

30 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind zur Bekämpfung von Krankheiten geeignet, die mit einer pathologischen Überexpression von uPA oder/und uPAR assoziiert sind. Sie sind beispielsweise in der Lage,

hocheffizient das Wachstum oder/und die Ausbreitung der malignen Tumoren sowie die Metastasierung von Tumoren zu hemmen. Dabei können die uPA-Inhibitoren gegebenenfalls zusammen mit anderen Tumormitteln oder mit anderen Behandlungsarten, z.B. Bestrahlung oder chirurgischen Eingriffen, eingesetzt werden. Weiterhin sind die 5 erfindungsgemäßen Inhibitoren auch für andere uPA-assoziierte Erkrankungen wirksam.

Erfindungsgemäße uPA-Inhibitoren sind vorzugsweise dadurch 10 gekennzeichnet, daß sie mindestens einen zweifach, vorzugsweise mindestens einen fünffach und besonders bevorzugt einen mindestens 10- und bis zu 1.000-fach geringeren  $K_i$ -Wert für uPA gegenüber tPA aufweisen. Weiterhin ist bemerkenswert, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen die Blutgerinnung nur geringfügig beeinflussen, da sie für 15 eine effektive Hemmung von Thrombin, Plasmin und Faktor Xa zu hohe  $K_i$ -Werte haben.

Die erfindungsgemäßen Substanzen der Formel (I) können in Form von Konjugaten mit physiologisch wirksamen Substanzen eingesetzt werden, 20 z.B. mit Radiomarkierungen oder mit zytotoxischen Mitteln, z.B. Chemotherapeutika wie cis-Platin oder 5-Fluor-uracil, oder Peptiden. Weiterhin können die Substanzen auch in die Membran von Trägervesikeln, z.B. Liposomen, eingebaut werden und somit ein Targeting von in den Trägervesikeln eingeschlossenen Wirksubstanzen, z.B. zytotoxischen Mitteln, wie 25 etwa Doxorubicin, ermöglichen.

Durch die Erfindung wird ein Verfahren zur Urokinasehemmung bei Lebewesen, insbesondere bei Menschen, durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung der allgemeinen Formel (1) 30 bereitgestellt. Die Dosierung der Verbindung liegt üblicherweise im Bereich von 0,01 bis 100 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Die Dauer der Behandlung hängt von der Schwere der Erkrankung ab und kann von einer einmaligen

- 10 -

Gabe bis zu einer mehrwöchigen oder sogar mehrmonatigen Behandlung, die gegebenenfalls in Intervallen wiederholt werden kann, reichen.

Schließlich betrifft die Erfindung neue Aryl-Guanidinderivate der  
5 allgemeinen Formel (I).

Die Erfindung soll durch die folgenden Beispiele und Abbildungen näher erläutert werden. Es zeigt:

- Figur 1      Beispiele für 5 erfindungsgemäße Verbindungen der Formel (I)  
10              und  
Figur 2      Beispiele für weitere bevorzugte Verbindungsklassen der  
Formel (I).

## Beispiele

### Material und Methoden

- 5 Alle für die Synthese von uPA-Inhibitoren verwendeten Lösungsmittel und Reagenzien waren von der höchsten kommerziell verfügbaren Qualität und wurden - sofern erforderlich - durch Standardmethoden weiter aufgereinigt und getrocknet. Die analytische HPLC erfolgte auf Nucleosil 100/C18 Säulen (Macherey-Nagel, Düren, Deutschland) unter Verwendung eines  
10 linearen Acetonitril/2%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  Gradienten (von 5:95 bis 90:10 in 13 min) MS-Spektren wurden auf einem Perkin Elmer API 165 Massenspektrometer gemessen.

### Beispiel 1

- 15 **Synthese von Verbindungen der Formel (I)**

#### **ST390: D,L-Tropasäure-(4-Guanidinobenzyl)-amid Hydrochlorid**

- Eine Lösung von 1-[4-Aminomethyl]-phenyl]-2,3-di-Z-guanidin-hydrochlorid  
20 (30 mg; 0,064 mmol), D,L-Tropasäure (10,6 mg; 0,064 mmol), l-Hydroxybenzotriazol (HOBt) (10 mg; 0,07 mmol) und Triethylamin (10  $\mu\text{l}$ ; 0,192 mmol) in Dichlormethan (3 ml) wurde mit 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TBTU) (23 mg; 0,07 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 2 h wurden nochmals TBTU (15  
25 mg; 0,047 mmol) und Triethylamin (10  $\mu\text{l}$ ; 0,192 mmol) zugegeben. Nach weiteren 3 h wurde mit 30 ml Dichlormethan verdünnt, 3 x mit 5%  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung, 2 x mit 0,1 HCl und 1 x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Zur Abspaltung der Z-Schutzgruppen  
30 (Benzyloxycarbonyl-) wird die Verbindung in Methanol gelöst, gerührt und für 3 h über einem 10% Palladium-Aktivkohle-Katalysator hydriert. Nach Entfernung des Katalysators durch Filtration wurde das Lösungsmittel im

- 12 -

Vakuum abgedampft. Das Produkt wurde aus Isopropanol/Diisopropylether nach Zugabe von 1 Äquivalent HCl in Dioxan umkristallisiert.

Ausbeute: 13 mg (58%); HPLC:  $t_R$  5,6 min; MS 313 (M + H)<sup>+</sup>,  
berechnet 312 für C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

**ST399: 2-(Benzyloxycarbonyl)-2-Phenyl-Essigsäure-[4-(2,3-Bis-Boc-Guanidino)-benzyl]-Amid**

Eine Lösung von 1-[4-(aminomethyl)-phenyl]-2,3-di-tert-Butyloxycarbonyl-guanidin Hydrochlorid (8) (100 mg; 0,249 mmol), 2-Phenylmalonsäure-monobenzylester (67,3 mg; 0,249 mmol), HOBt (37 mg; 0,274 mmol) und Triethylamin (104 µl; 0,747 mmol) in DMF (5 ml) wurde mit TBTU (88 mg; 0,274 mmol) versetzt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Abziehen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand in Ethylacetat (20 ml) aufgenommen, 3 x mit 5% NaHCO<sub>3</sub>-Lösung, 3 x mit 0,5 M HCl und 1 x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Das Produkt wurde aus Ethanol/Wasser umkristallisiert.

Ausbeute: 78 mg (51%); HPLC:  $t_R$  13,0 min; MS 617 (M + H)<sup>+</sup>,  
berechnet 616 für C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>

**ST401: 2-(Benzyloxycarbonyl)-2-Phenyl-Essigsäure-(4-Guanidinobenzyl)-Amid Hydrochlorid**

Die Abspaltung der Boc-Schutzgruppen erfolgte durch Lösen der Verbindung **ST399** (12 mg; 19,5 µM) in 7 M HCl/Dioxan (2 ml). Nach 8 h wurde das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und das Produkt aus Isopropanol/Diisopropylether umkristallisiert.

- 13 -

Ausbeute: 4 mg (454%); HPLC:  $t_R$  9,0 min; MS  $(M + H)^+$ , berechnet 416 für  $C_{24}H_{24}N_4O_3$

5      **ST406:      2-(Hydroxycarbonyl)-2-Phenyl-Essigsäure-(4-Guanidinobenzyl)-  
Amid Hydrochlorid**

Die Abspaltung der Benzylgruppe von Verbindung ST399 (150 mg; 0,244 mmol) erfolgte durch katalytische Hydrierung in einer Lösung aus Isopropanol (30 ml) und Dichlormethan an einem Pd/Aktivkohle-  
10      Katalysator. Nach 5 h wurde der Katalysator abfiltriert und das LM abgezogen. Das Produkt wurde nach Behandlung mit Methyl-tertButyl-ether im Ultraschallbad als hellgelbes Pulver erhalten. Anschließend wurden die Boc-Schutzgruppen, wie für ST401 beschrieben, abgespalten und das Rohprodukt durch präparative HPLC gereinigt.

15      Ausbeute: 37 mg (42%); HPLC:  $t_R$  4,6 min; MS 327  $(M + H)^+$ , berechnet 326 für  $C_{17}H_{18}N_4O_3$ .

## 20      Beispiel 2

### In vitro Hemmung von Urokinase durch ausgewählte Verbindungen der Formel (I)

25      Zur Bestimmung der uPA Inhibitoraktivität wurden 200  $\mu$ l Tris-Puffer (0,05 mol/l, den Inhibitor enthaltend, 0,154 mol/l NaCl, 5 % Ethanol, pH 8,0), 25  $\mu$ l Substrat (Pefachrome UK oder BZ- $\beta$ -Ala-Gly-Arg-pNA in  $H_2O$ ; Pentapharm LTD, Basel, Schweiz) und 50  $\mu$ l sc-Urokinase (Ribosepharm GmbH, Haan, Deutschland) bzw. eine entsprechende andere Protease bei  
30      25 °C inkubiert. Nach 3 min wurde die Reaktion durch Zugabe von 25  $\mu$ l Essigsäure (50 %) unterbrochen und die Absorption bei 405 nm mittels eines Mikroplate Reader (MR 5000, Dynatech, Denkendorf, Deutschland)

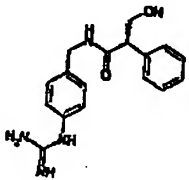
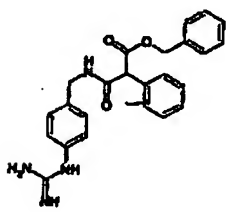
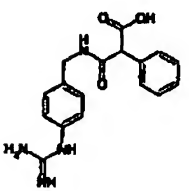
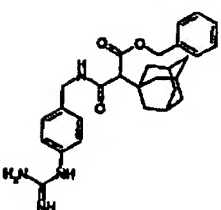
- 14 -

bestimmt. Die  $K_f$ -Werte wurden nach Dixon durch lineare Regression mittels eines Computerprogramms ermittelt. Die  $K_f$ -Werte sind das Mittel aus mindestens drei Bestimmungen, die Standardabweichung lag unter 25 %.

- 5 Die in Figur 1 und 2 gezeigten Verbindungen können aufgrund ihrer Struktur mit dem aktiven Zentrum von uPA wechselwirken. Die Ergebnisse für ausgewählte Verbindungen der Formel (I) sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

 $K_i$  [ $\mu$ M]

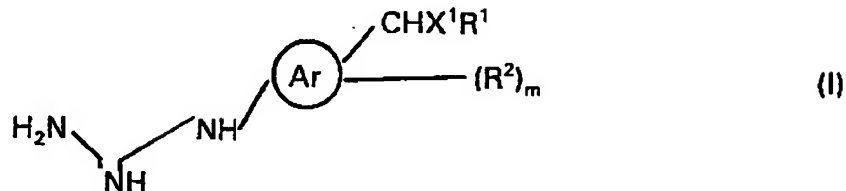
Nr.	Formel	uPA	Plasmin	FXa	Thrombin	Trypsin
ST-390		51	>1000	>1000	>1000	>1000
ST-401		1,4	>1000	>1000	>1000	n.t.
ST-406		<10	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.
ST-100		<1	n.t.	n.t.	n.t.	n.t.

n.t. = nicht getestet



## Patentansprüche

### 1. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



**worin**

Ar ein aromatisches oder heteroaromatisches Ringsystem bedeutet,

**X<sup>1</sup>** einen Rest der Formel (IIa), (IIb) oder (IIc) bedeutet:



**R'** H, einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl-, Aryl- oder/und Heteroarylrest bedeutet,

$R^2$  Halogen,  $C(R^3)_3$ ,  $C_2(R^3)_5$ ,  $OC(R^3)_3$  oder  $OC_2(R^3)_5$  bedeutet.

**R<sup>3</sup> jeweils unabhängig H oder Halogen, insbesondere F, ist,**

- 17 -

R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> H oder einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest bedeuten, wobei zumindest einer der Reste R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> eine Wasserstoffbrücken-Donorgruppe enthält, wobei die Wasserstoffbrücken-Donorgruppe ein H-Atom oder/und ein Elektronenpaar für eine Wasserstoffbrückenbindung liefert,

R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> H oder einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl oder Alkynylrest bedeuten, wobei zumindest einer der Reste R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> eine Wasserstoffbrücken-Donorgruppe enthält, wobei die Wasserstoffbrücken-Donorgruppe ein H-Atom oder/und ein Elektronenpaar für eine Wasserstoffbrückenbindung liefert, und wobei R<sup>4</sup> oder R<sup>5</sup> mit R<sup>6</sup> oder R<sup>7</sup> verbrückt sein kann,

R<sup>8</sup> H oder einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- oder/und Heteroarylrest oder -SO<sub>2</sub>-R<sup>9</sup> bedeutet, wobei R<sup>8</sup> mit R<sup>6</sup> oder R<sup>7</sup> verbrückt sein kann,

R<sup>9</sup> H oder einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Aryl- oder/und Heteroarylrest bedeutet,

X<sup>2</sup> eine Wasserstoffbrücken-Akzeptorgruppe, insbesondere NH, NR<sup>10</sup>, O oder S, bedeutet,

R<sup>10</sup> einen gegebenenfalls substituierten Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylrest bedeutet und

m eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist,

oder Salzen dieser Verbindungen zur Herstellung eines Mittels zur Hemmung des Urokinase-Plasminogenaktivators.

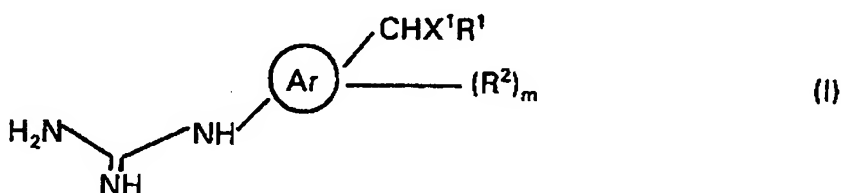
2. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1, worin Ar einen Benzolring bedeutet.

- 18 -

3. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 2, worin die Substituenten  $-CHX^1R^1$  und  $-NHC(NH)NH_2$  in para-Position zueinander angeordnet sind.
- 5 4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin bei  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$  und  $R^7$  die Wasserstoffbrücken-Donorgruppen aus OH,  $OR^1$ ,  $NH_2$ ,  $NHR^1$ ,  $N(R^1)_2$ , SH und  $SR^1$  ausgewählt sind.
- 10 5. Verwendung nach Anspruch 4, worin die Wasserstoffbrücken-Donorgruppen enthaltenden Substanzen ausgewählt sind aus  $-CH_3OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2R^1$ ,  $CONH_2$ ,  $-CONHR^1$ ,  $-CON(R^1)_2$ ,  $-COSH$ ,  $-COSR^1$ ,  $-CSOH$ ,  $COSR^1$ ,  $COR^1$  und  $CSR^1$ , wobei  $R^1$  wie in Anspruch 1 definiert ist.
- 15 6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin bei  $X^2$  die Wasserstoffbrücken-Akzeptorgruppen aus O und NH ausgewählt sind.
- 20 7. Verwendung von Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin  $R^8$  und  $R^9$  ausgewählt sind aus gegebenenfalls substituierten Aryl-, insbesondere Phenyl- und substituierten Phenylresten, und gegebenenfalls substituierten tertiären Alkylresten oder Cycloalkylresten, insbesondere Bicycloalkylresten wie Adamantyl.
- 25 8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Bekämpfung von Krankheiten, die mit einer pathologischen Überexpression von Urokinase oder/und Urokinase-Rezeptor assoziiert sind.
- 30 9. Verwendung nach Anspruch 8 zur Tumorbekämpfung.

- 19 -

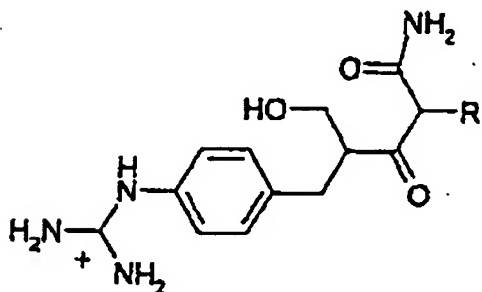
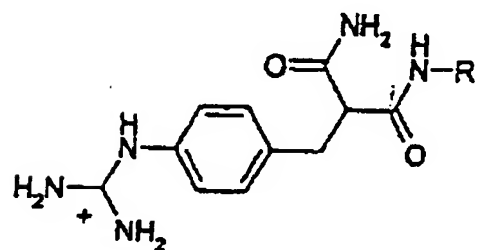
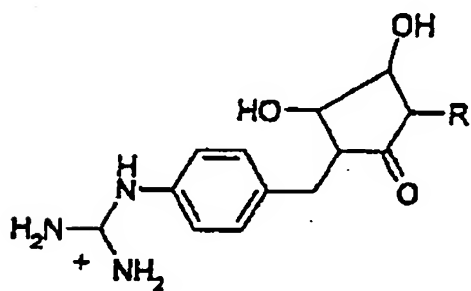
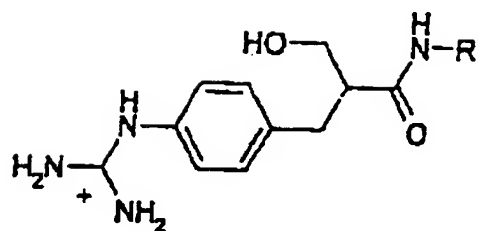
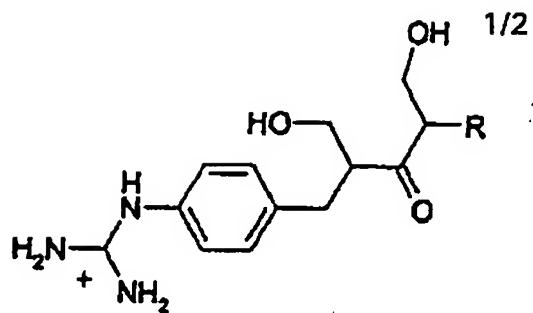
10. Verwendung nach Anspruch 8 oder 9 zur Bekämpfung der Metastasenbildung.
11. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche zur Herstellung von oral, topisch, rektal oder parenteral verabreichbaren Arzneimitteln.
12. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Pellets, Suppositorien, Lösungen oder transdermalen Systemen wie Pflastern.
13. Verfahren zur Urokinasehemmung bei Lebewesen, insbesondere beim Menschen, durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 7.
14. Verbindungen der Formel (I)



worin Ar, X<sup>1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und m wie in einem der Ansprüche 1 bis 7 definiert sind.

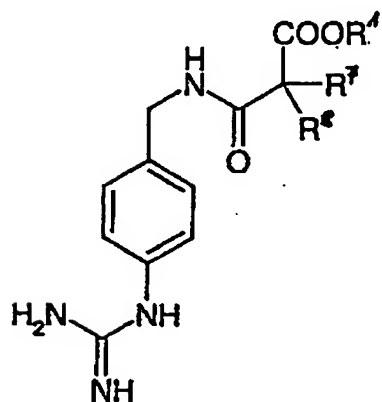
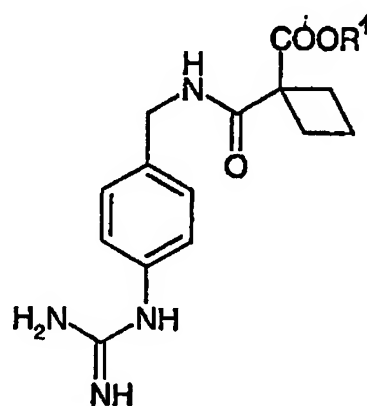
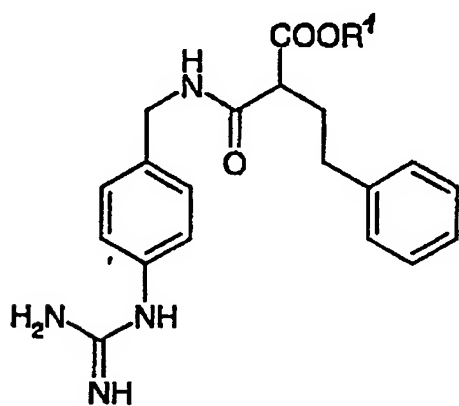
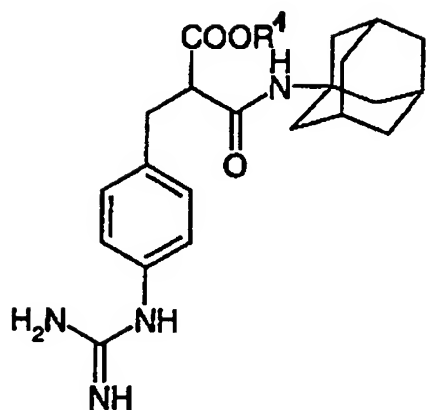
1/2

Figur 1



2/2

Figur 2



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
27. September 2001 (27.09.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/070204 A3**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 279/18,  
A61K 31/155, 31/04

Guldeinstrasse 42, 80339 München (DE). BODE, Wolfram [DE/DE]; Tulpenstrasse 5, 82131 Gauting (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/02989

(74) Anwälte: WEICKMANN, Heinrich usw.; Weickmann & Weickmann, Postfach 860 820, 81635 München (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
15. März 2001 (15.03.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 13 715.6 20. März 2000 (20.03.2000) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AB, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): WILEX AG [DE/DE]; Grillparzerstrasse 10B, 81675 München (DE). MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V. [DE/DE]; Hofgartenstrasse 8, 80539 München (DE).

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MAGDOLEN, Viktor [US/DE]; Münchnerstrasse 33, 85551 Kirchheim (DE). SPERL, Stefan [DE/DE]; Anton-Koeck-Strasse 5a, 82049 Pullach (DE). STÜRZEBECKER, Jörg [DE/DE]; Hubertusstrasse 38, 99094 Erfurt (DE). WILHELM, Olaf [DE/DE]; Sübenerstrasse 188, 81545 München (DE). ARROYO-DEPRADA, Nuria [ES/ES]; Calle Valencia, 400 6<sup>o</sup>1<sup>a</sup>, E-08013 Barcelona (ES). MORODER, Luis [DE/DE]; Alexander Flemingstrasse 10D, 82152 Martinsried (DE). HUBER, Robert [DE/DE]; Schlesierstrasse 10, 82110 Germering (DE). JACOB, Uwe [DE/DE];

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen  
Recherchenberichts: 1. August 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: HIGHLY SELECTIVE INHIBITORS OF THE UROKINASE PLASMINOGEN ACTIVATOR

(54) Bezeichnung: HOCHSELEKTIVE INHIBITOREN DES UROKINASE-PLASMINOGENAKTIVATORS

(57) Abstract: The invention relates to novel selective inhibitors of the urokinase plasminogen activator (uPA, EC 3.4.21.31), of the arylguanidine type.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue selektive Inhibitoren des Urokinase-Plasminogenaktivators (uPA, EC 3.4.21.31) vom Arylguanidintyp.



WO 01/070204 A3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ☐ Application No

PCT/EP 01/02989

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C279/18 A61K31/155 A61P35/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, INSPEC, MEDLINE, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, PASCAL, WPI Data, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 01 14324 A (STUERZEBECHER JOERG ;MAGDOLEN VIKTOR (DE); MORODER LUIS (DE); SPER) 1 March 2001 (2001-03-01) cited in the application claims 1-14	1-14
X	WO 00 04954 A (STUERZEBECHER JOERG ;LUTZ VERENA (DE); MAGDOLEN VIKTOR (DE); WILHE) 3 February 2000 (2000-02-03) * p.1-5; S.27, Table; S.21; claims 1-18 *	1-14

-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 February 2002

Date of mailing of the international search report

12/02/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Uiber, P



## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,Y	<p>SPEL S ET AL:  "(4-Aminomethyl)phenylguanidine derivatives as nonpeptidic highly selective inhibitors of human urokinase"  PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US,  vol. 97, no. 10, 9 May 2000 (2000-05-09),  pages 5113-5118, XP002169711  ISSN: 0027-8424  * Tables 1-3; Abstract; p.5117-18, Discussion *</p>	1-14
X	<p>US 5 914 319 A (SCHACHT AARON L ET AL)  22 June 1999 (1999-06-22)  * column 112, Z.66-Spalte 113, Z.8; column 117, Z.11- Z.22; claims 1-51 *</p>	1-14
X	<p>WO 99 20608 A (BARBER CHRISTOPHER GORDON ;DICKINSON ROGER PETER (GB); FISH PAUL V)  29 April 1999 (1999-04-29)  claims</p>	1-14
Y	<p>RAI R ET AL: "GUANIDINOPHENYL-SUBSTITUTED ENOL LACTONES AS SELECTIVE MECHANISM-BASED INHIBITORS OF TRYPSIN-LIKE SERINE PROTEASES"  JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US,  vol. 35, no. 22, 1992, pages 4150-4159,  XP000978771  ISSN: 0022-2623  * abstract; p.4156, Conclusion *</p>	1-14
Y	<p>HEECHUNG YANG ET AL: "SELECTIVE INHIBITION OF UROKINASE BY SUBSTITUTED PHENYLGUANIDINES: QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP ANALYSES"  JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US,  vol. 33, no. 11, 1990, pages 2956-2961,  XP002059264  ISSN: 0022-2623  the whole document</p>	1-14

## FURTHER INFORMATION PCT/ISA/210

## Continuation of field I.2

## Claims nos: 1-14 (in part)

The relevant patent claims nos. 1-14 relate to a disproportionately large number of possible compounds (claim 14), or to the use of said compounds (claims 1-13), of which only a small proportion is supported by the description, according to the terms of PCT Article 6 and/or is disclosed in the patent application, according to the terms of PCT Article 5. In the present case, the patent claims lack the appropriate support and the patent application lacks the required disclosure to such an extent that a meaningful search encompassing the entire scope of protection sought seems impossible. The terms «aromatic», «heteroaromatic» and «heteroaryl group» in claim 1 cover innumerable chemical derivatives, making a meaningful search impossible. The search therefore focussed on parts of the patent claims that seemed to be clear, supported or disclosed according to the aforementioned terms, namely the parts relating to the compounds where Ar = a benzole ring, on the use thereof and on the examples (see table 1 and figs. 1/2, 2/2).

The applicant is therefore advised that patent claims, or sections of patent claims relating to inventions for which no international search report was drafted, cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). EPO policy, when acting as an International Preliminary Examining Authority, is normally not to carry out a preliminary examination of subject matter, for which no search has been conducted. This is also the case, irrespective of whether the claims are amended following receipt of the international search report (PCT Article 19) or during any PCT Chapter II procedure whereby the applicant submits new patent claims.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In: International Application No

PCT/EP 01/02989

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0114324	A	01-03-2001	DE 19940389 A1	01-03-2001
			AU 7903400 A	19-03-2001
			WO 0114324 A1	01-03-2001
WO 0004954	A	03-02-2000	AU 5161599 A	14-02-2000
			BR 9912327 A	02-05-2001
			WO 0004954 A2	03-02-2000
			EP 1098651 A2	16-05-2001
US 5914319	A	22-06-1999	US 5705487 A	06-01-1998
			US 5726159 A	10-03-1998
			US 5707966 A	13-01-1998
			US 5710130 A	20-01-1998
WO 9920608	A	29-04-1999	AP 959 A	17-04-2001
			AU 727315 B2	07-12-2000
			AU 1150899 A	10-05-1999
			BG 104328 A	29-12-2000
			BR 9812922 A	08-08-2000
			CN 1275979 T	06-12-2000
			WO 9920608 A1	29-04-1999
			EP 1023268 A1	02-08-2000
			HR 20000217 A1	31-10-2000
			HU 0004491 A2	28-03-2001
			JP 2001520221 T	30-10-2001
			NO 20001924 A	15-06-2000
			PL 340035 A1	15-01-2001
			TR 200001010 T2	21-09-2000
			US 6248738 B1	19-06-2001
			ZA 9809412 A	17-04-2000

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C279/18 A61K31/155 A61P35/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, PAJ, INSPEC, MEDLINE, CHEM ABS Data, EMBASE, SCISEARCH, PASCAL, WPI Data, BIOSIS

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	WO 01 14324 A (STUERZEBECKER JOERG ;MAGDOLEN VIKTOR (DE); MORODER LUIS (DE); SPER) 1. März 2001 (2001-03-01) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-14	1-14
X	WO 00 04954 A (STUERZEBECKER JOERG ;LUTZ VERENA (DE); MAGDOLEN VIKTOR (DE); WILHE) 3. Februar 2000 (2000-02-03) * p.1-5; S.27, Tabelle; S.21; Ansprüche 1-18 *	1-14

-/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

1. Februar 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

12/02/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentkan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Uiber, P

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,Y	<p>SPERL S ET AL:            "(4-Aminomethyl)phenylguanidine derivatives as nonpeptidic highly selective inhibitors of human urokinase"            PROCEEDINGS OF THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF USA, NATIONAL ACADEMY OF SCIENCE. WASHINGTON, US,            Bd. 97, Nr. 10, 9. Mai 2000 (2000-05-09),            Seiten 5113-5118, XP002169711            ISSN: 0027-8424            * Tables 1-3; Abstract; p.5117-18, Discussion *</p>	1-14
X	<p>US 5 914 319 A (SCHACHT AARON L ET AL)            22. Juni 1999 (1999-06-22)            * Spalte 112, Z.66-Spalte 113, Z.8; Spalte 117, Z.11- Z.22; Ansprüche 1-51 *</p>	1-14
X	<p>WO 99 20608 A (BARBER CHRISTOPHER GORDON ;DICKINSON ROGER PETER (GB); FISH PAUL V)            29. April 1999 (1999-04-29)            Ansprüche</p>	1-14
Y	<p>RAI R ET AL: "GUANIDINOPHENYL-SUBSTITUTED ENOL LACTONES AS SELECTIVE MECHANISM-BASED INHIBITORS OF TRYPSIN-LIKE SERINE PROTEASES"            JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US,            Bd. 35, Nr. 22, 1992, Seiten 4150-4159, XP000978771            ISSN: 0022-2623            * abstract; p.4156, Conclusion *</p>	1-14
Y	<p>HEECHUNG YANG ET AL: "SELECTIVE INHIBITION OF UROKINASE BY SUBSTITUTED PHENYLGUANIDINES: QUANTITATIVE STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP ANALYSES"            JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US,            Bd. 33, Nr. 11, 1990, Seiten 2956-2961, XP002059264            ISSN: 0022-2623            das ganze Dokument</p>	1-14

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-14(part)

Die geltenden Patentansprüche 1-14 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen (anspruch 14) oder Verwendung dieser Verbindungen (Ansprüche 1-13), von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art. 5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Die Begriffe "aromatisches" oder "heteroaromatisches" sowie "Heteroarylrest" in Anspruch 1 decken unzählige chemische Derivate, daß keine sinnvolle Recherche durchzuführen werden kann. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend, die Verbindungen mit Ar= Benzolring und deren Verwendung sowie die Ausführungsbeispiele (siehe Tab. 1 und Fig. 1/2-2/2).

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung

die zur selben Patentfamilie gehören

In des Aktenzeichens

PCT/EP 01/02989

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0114324	A	01-03-2001	DE 19940389 A1	01-03-2001
			AU 7903400 A	19-03-2001
			WO 0114324 A1	01-03-2001
WO 0004954	A	03-02-2000	AU 5161599 A	14-02-2000
			BR 9912327 A	02-05-2001
			WO 0004954 A2	03-02-2000
			EP 1098651 A2	16-05-2001
US 5914319	A	22-06-1999	US 5705487 A	06-01-1998
			US 5726159 A	10-03-1998
			US 5707966 A	13-01-1998
			US 5710130 A	20-01-1998
WO 9920608	A	29-04-1999	AP 959 A	17-04-2001
			AU 727315 B2	07-12-2000
			AU 1150899 A	10-05-1999
			BG 104328 A	29-12-2000
			BR 9812922 A	08-08-2000
			CN 1275979 T	06-12-2000
			WO 9920608 A1	29-04-1999
			EP 1023268 A1	02-08-2000
			HR 20000217 A1	31-10-2000
			HU 0004491 A2	28-03-2001
			JP 2001520221 T	30-10-2001
			NO 20001924 A	15-06-2000
			PL 340035 A1	15-01-2001
			TR 200001010 T2	21-09-2000
			US 6248738 B1	19-06-2001
			ZA 9809412 A	17-04-2000